

# Lungul drum de la simptom la diagnosticul personalizat

*The long road from symptom to personalized diagnosis*

Prof. Dr. Adrian RESTIAN

Membru titular al Academiei de Științe Medicale

## INTRODUCERE

După cum arată cercetările de epidemiologie clinică, fiecare om se poate trezi, la un moment dat, cu un simptom, cu o stare febrilă, cu durere sau cu o altă suferință, care se poate instala mai brusc sau mai lent, în funcție de particularitățile bolii respective. Epidemiologii au arătat că, din 1.000 de persoane alese la întâmplare, 800 de persoane prezentau la un moment dat anumite semne sau simptome clinice. Probabil că era vorba mai ales de niște simptome minore, din moment ce 679 dintre cei care prezentau aceste simptome nu aveau de gând să se prezinte la medic. Iar dintre cele 321 de persoane care intenționau să se prezinte la medic, 113 considerau că ar trebui să se prezinte la medicul de familie, 104 considerau că ar trebui să se prezinte la un specialist de profil, iar 65 considerau că ar trebui să se prezinte la un practicant de terapii complementare. Cea mai mare parte dintre pacienții care nu s-au prezentat la medic s-au vindecat spontan. Iar cei care s-au prezentat la medic au avut parte de niște rute foarte diferite, majoritatea au fost tratați ambulatoriu, 9 dintre ei au fost internați în spital și unii chiar în clinici universitare (1).

Aceasta înseamnă că foarte mulți dintre bolnavi sunt diagnosticați și tratați ambulator, așa cum se întâmplă, de obicei, în cazul unei viroze respiratorii, al unei sinuzite, al unei otite, al unei enterocolite, al unei pielonefrite sau al unei lombosciatici. Evident că diagnosticele stabilite de medic, în primă instanță, sunt niște diagnostice clinice care nu evidențiază de obicei cauza

bolii. Pentru că, atunci când stabilim diagnosticul clinic de viroză respiratorie, noi nu știm precis despre ce fel de virus este vorba. Atunci când stabilim diagnosticul clinic de pielonefrită, noi nu știm precis ce microb a produs-o. Atunci când stabilim diagnosticul clinic de lombosciatică, noi nu știm precis dacă nervul sciatic este afectat de o hernie de disc, de o neuropatie diabetică sau de o altă cauză. Iar cunoașterea cauzei are o importanță deosebită pentru stabilirea unui tratament cât mai eficace.

Totuși, diagnosticul clinic, stabilit în primă instanță pe baza semnelor clinice pe care le prezintă bolnavul, are o importanță deosebită, deoarece el reprezintă punctul de plecare pentru a putea ajunge la diagnosticul etiologic sau, cel puțin, la diagnosticul patogenic al virozei respiratorii, care poate să fie sau nu o gripă, al pielonefritei, care poate să fie produsă de diferiți microbi, sau al lombosciaticii, care poate să fie produsă și ea de diferite cauze. De cele mai multe ori, diagnosticul clinic și tratamentul instituit pe baza diagnosticului clinic sunt suficiente pentru a rezolva problema deoarece noi știm, spre exemplu, că pielocistita este produsă de obicei de *Escherichia coli*. De multe ori însă, diagnosticul clinic nu este suficient, iar drumul de la un semn banal – cum sunt o transpirație accentuată (care poate fi expresia unei infecții latente), o scădere în greutate (care poate fi expresia unui cancer de pancreas), o tuse persistentă (care poate fi expresia unui cancer pulmonar) sau un prurit generalizat (care poate fi expresia unei boli Hodgkin) – devine un drum foarte lung și foarte întortocheat, prin labirintul extrem de

Adresă de corespondență:

Prof. Dr. Adrian Restian, Membru titular al Academiei de Științe Medicale  
E-mail: restian2003@yahoo.com

complicat și de întortocheat al patologiei umane (2). Iar complexitatea acestui labirint depinde atât de variabilitatea patologiei umane, cât și de particularitățile bolnavului.

Este adevărat că medicul va putea constata încă de la început că viroza respiratorie pe care o are bolnavul respectiv nu seamănă cu celelalte viroze respiratorii pe care le vede de obicei, că bolnavul respectiv are o stare generală ceva mai alterată, că are mai multe boli, că ia niște medicamente, că are de fapt o recădere, că face foarte des viroze respiratorii, că nu răspunde bine la tratament... și așa mai departe. Același lucru se poate întâmpla și în cazul pielonefritei și al lombosciaticii. Fiecare bolnav are particularitățile sale, care nu pot fi înscrise în manualele și în ghidurile de specialitate. Ghidurile și manualele idealizează boala. Ele scot în evidență ceea ce este general valabil. Chiar și atunci când descriu particularitățile bolii, ele nu pot prevedea toate particularitățile bolnavului nostru. De aceea, rămâne în sarcina medicului practician de a adapta ghidurile la particularitățile bolnavului respectiv, ceea ce nu este foarte ușor de realizat.

Este adevărat că, bazându-se pe diagnosticul clinic, stabilit la primul contact cu bolnavul, medicul va putea începe un tratament de primă intenție. Dar, chiar și după ce a început tratamentul, medicul va putea – și uneori este chiar obligat – să continue procesul de aflare a diagnosticului etiopatogenic și chiar cel de personalizare a diagnosticului. În acest sens, el va putea trimite bolnavul respectiv la un anumit specialist, care îl va putea trimite la anumite investigații paraclinice, în funcție de care va putea trimite bolnavul la un alt specialist, care îl va putea trimite la alte investigații paraclinice – și așa mai departe, până când se va stabili diagnosticul etiologic – sau cel puțin diagnosticul patogen – cu ajutorul cărui să se poată institui tratamentul cel mai corect posibil din punct de vedere științific. De aceea, pentru a se putea ajunge la diagnostic și la tratamentul cel mai adaptat bolnavului, medicul va trebui să parcurgă de multe ori un drum foarte lung și foarte întortocheat. De aceea, foarte mulți autori susțin că medicina modernă se bazează pe patru piloni, adică pe prevenție, predicție, personalizare și pe participarea bolnavului la îngrijirea propriei lui sănătăți (3).

În aceste condiții, drumul parcurs de medic ar putea fi asemănat cu un labirint cu foarte multe bifurcații, iar alegerea direcției la fiecare bifurcație depinde de indicațiile pe care le descoperim. Spre exemplu, dacă la prima bifurcație

vom descoperi că durerea lombară iriază de-a lungul nervului sciatic, ne vom îndrepta spre diagnosticul de lombosciatică, care ar putea presupune un tratament medicamentos sau un tratament chirurgical. Iar dacă la bifurcația următoare descoperim că bolnavul are o hernie de disc, atunci ne vom îndrepta spre neurochirurgie. Iar dacă vom constata că nu are modificări ale coloanei vertebrale, ne vom îndrepta cu bolnavul spre balneofizioterapie. Dar indicațiile de care am avea nevoie la fiecare bifurcație a drumului prin labirintul de diagnostic nu sunt nici ele întodeauna foarte clare. În primul rând pentru că aproape niciun semn și niciun simptom nu este specific pentru o singură boală, așa încât ele nu ne pot conduce foarte ușor nici măcar spre un anumit diagnostic clinic. De exemplu, febra, dispneea, cefaleea, tusea, durerea abdominală, amețea și multe alte semne și simptome pe care le acuză de obicei bolnavii pot să apară în foarte multe boli. De aceea, atunci când descoperim un semn sau un simptom, suntem obligați să ne oprim la acea bifurcație a drumului prin labirint și să analizăm foarte atent semnul sau simptomul respectiv, adică să observăm particularitățile semnului respectiv. Spre exemplu, febra poate apărea brusc, așa cum se întâmplă într-o viroză respiratorie, în meningită sau în scarlatină. Ea poate apărea insidios, așa cum se întâmplă în pleurită, în endocardită sau în tuberculoză. Ea poate fi continuă, sau cu mici variații, așa cum se întâmplă în pneumonie, în febra tifoidă și în erizipel, sau poate fi intermitentă sau chiar recurentă, așa cum se întâmplă în malarie, supurații sau septicemie. De aceea, pentru a putea înainta prin labirintul de diagnostic, va trebui să analizăm foarte atent particularitățile febrei pe care o prezintă bolnavul. Dar, chiar și dacă reușim să ne apropiem de ieșirea din labirint, cu ajutorul semnelor clinice, și să ajungem la un diagnostic clinic din ce în ce mai elaborat, tot nu vom putea institui tratamentul cel mai corect posibil până când nu vom efectua investigațiile paraclinice cu ajutorul cărora să putem stabili diagnosticul etiopatogenic și să putem institui tratamentul cel mai corect posibil din punct de vedere științific. De exemplu, dacă examenul clinic ne conduce la diagnosticul de ulcer gastric, pentru a confirma acest diagnostic și pentru a exclude un eventual cancer gastric, va trebui să recurgem la o endoscopie gastrică, care va stabili precis dacă este vorba de un ulcer sau de un cancer gastric, lucru pe care nu îl putem stabili cu ajutorul mijloacelor clinice. De asemenea, dacă investigațiile cli-

nice ne conduc la suspiciunea unui cancer pancreatic, vom recurge la o ecografie și chiar la RMN, care ar putea confirma sau infirma suspiciunea noastră.

De aceea se spune că astăzi diagnosticul bolnavului este stabilit în proporție de 70% pe baza investigațiilor paraclinice. Deși nici investigațiile paraclinice nu lămuresc chiar atât de ușor problema. Spre exemplu, deși confirmă existența unei tumori pancreatice, RMN nu poate stabili natura celulară a tumorii. Pentru instituirea tratamentului etiologic, care diferă de la un tip de tumoră la alta, va trebui efectuată o biopsie și uneori chiar o investigație privind natura moleculară a tumorii.

Deși nu lămurește complet problema, totuși investigația clinică a bolnavului este absolut necesară, chiar și pentru simplul motiv că ea ne sugerează ce investigații paraclinice ar trebui să facem pentru a putea ieși din labirintul de diagnostic. Este adevărat că investigațiile paraclinice pot să scurteze lungul drum de la simptom la diagnostic, dar ele nu pot fi făcute la întâmplare, așa cum cred unii bolnavi, care solicită toate analizele posibile, sau cum fac unii medici, care recurg direct la investigațiile paraclinice, ignorând astfel unele informații pe care nu le putem afla decât prin intermediul anamnezei foarte amănunțite a bolnavului. Așa, spre exemplu, noi nu vom putea afla nicodată prin intermediul investigațiilor paraclinice dacă mama bolnavei a murit, la o vârstă relativ tânără, de cancer de sân, ceea ce poate schimba complet viziunea noastră asupra diagnosticului și asupra investigațiilor paraclinice, care vor trebui efectuate la bolnava respectivă.

### **Activitatea medicală reprezintă o succesiune de procese informațional-decizionale**

Este evident că, pentru a putea ajunge la un diagnostic, medicul are nevoie de anumite informații (4). De aceea noi am arătat că, indiferent dacă se pornește de la un simptom sau de la niște analize medicale, pentru a putea ajunge la un diagnostic, medicul trebuie să desfășoare o succesiune de procese informațional-decizionale (5). Adică încă din primul moment în care primește o anumită informație, el ia o anumită decizie care reduce, de obicei, aria bolilor posibile la mulțimea bolilor în care poate apărea semnul sau simptomul respectiv. Apoi, cu ajutorul cunoștințelor pe care le are, el va putea alege dintre aceste boli posibile o boală sau câteva boli care i se par cele mai probabile. Apoi caută un alt semn sau un alt simptom care să confirme

sau să infirme boala respectivă și așa mai departe până când epuizează toate semnele și simptomele pe care le prezintă bolnavul. Apoi începe să solicite anumite investigații paraclinice. Așa spre exemplu, dacă mama bolnavei pe care o examinează a murit la o vârstă relativ tânără de cancer de sân, medicul va căuta mutația genelor BRCA1 și BRCA2, care sunt incriminate în cancerul de sân, precum și prezența altor markeri pentru cancerul de sân, chiar și în perioada asimptomatică.

Evident că strângerea și prelucrarea informațiilor primite necesită cunoștințe foarte aprofundate, pentru a putea înainta prin labirintul extrem de întortocheat al procesului de diagnostic. Așa, spre exemplu, dacă bolnavul acuză o durere toracică, medicul trebuie să stabilească mai întâi dacă durerea respectivă este produsă de afectarea peretelui toracic, a pleurei, a plămânilor, a esofagului sau a inimii. În acest sens, el va trebui să vadă unde este localizată și unde iradiază durerea. Dacă ea a apărut brusc sau s-a instalat mai lent. Dacă ea are un caracter restrictiv, de gheară, de menghină sau de înțepătură. Dacă ea este influențată sau nu este influențată de efort. Dacă are un caracter continuu sau intermitent. Apoi, va căuta și alte semne sau simptome cu care ea se asociază și, în felul acesta, el va putea stabili dacă este vorba de o nevralgie intercostală, de spondilită, de zona zoster, de o pleurită, de o embolie pulmonară, de esofagită de reflux sau de un infact miocardic. Evident că, în timpul desfășurării procesului informațional-decizional, medicul poate să descopere nu numai semnele și simptomele necesare unui diagnostic etiopatogenic, ci și particularitățile semnelor și simptomelor descoperite, ceea ce va conduce, inevitabil, și la o anumită personalizare a diagnosticului, pentru că diagnosticul de pielonefrită sau de lombosciatică nu descrie suficient de clar suferințele bolnavului. De aceea, în timpul proceselor informațional-decizionale, noi va trebui să căutăm nu numai informațiile care ne conduc la un diagnostic standard, ci și informațiile privind particularitățile bolnavului respectiv.

### **Sursele de informație**

Chiar dacă medicul mai are și alte surse de informație, precum mediul de viață și de muncă al bolnavului, cea mai importantă sursă de informații a mediului practician o reprezintă bolnavul. Faptul că întreaga patologie a fost transferată treptat de la nivelul organic până la nivelul molecular a demonstrat că bolnavul reprezintă

o inepuizabilă sursă de informații. În orice caz, noi am putea împărți informațiile de care beneficiem în procesul de diagnostic în informațiile oferite de bolnav, informațiile oferite de investigațiile paraclinice, informațiile oferite de mediu, informațiile privind starea epidemiologică și informațiile oferite în băncile de date, care devin tot mai importante și mai utile (5).

După cum se știe, în prima parte a consultației, bolnavul este lăsat să expună motivele pentru care s-a prezentat la medic, timp în care el este foarte atent observat de medic, după care urmează anamneza, examenul fizic al bolnavului și prezentarea concluziilor la care a ajuns medicul în urma consultației.

Deși nu trebuie să uităm faptul că multe boli pot să evolueze asimptomatic o foarte lungă perioadă de timp, totuși, consultația medicală începe de obicei de la simptomele pe care le acuză bolnavul, care reprezintă prima și cea mai importantă sursă de informații pentru medic. Este adevărat că semnele și simptomele clinice pe care le acuză de obicei bolnavul sunt de multe ori foarte vagi și nu pot conduce foarte repede la un anumit diagnostic. Așa, spre exemplu, oboseala, transpirațiile, lipsa poftei de mâncare, slăbirea în greutate, cefaleea și balonarea abdominală pot să apară în foarte multe boli. De aceea, pe lângă simptomele pe care le expune în mod spontan bolnavul, medicul va trebui să caute și alte semne sau simptome clinice și analize de laborator, pentru a putea ajunge la un anumit diagnostic. De pildă, dacă bolnavul care acuză transpirații are și o stare febrilă sau subfebrilă, atunci medicul se poate orienta spre o infecție cronică. De asemenea, dacă bolnavul care acuză cefalee are și o tensiune arterială crescută, atunci medicul se va putea orienta spre o hipertensiune arterială. Dar, în ambele cazuri, el va trebui să solicite niște investigații paraclinice, pentru a putea descoperi despre ce infecție este vorba, dacă este vorba de o tuberculoză pulmonară sau de o pielonefrită cronică. Iar în cazul hipertensiunii arteriale va trebui să excludă o eventuală hipertensiune arterială. Evident că dacă descoperă o tuberculoză pulmonară va trebui să facă o anchetă epidemiologică – și așa mai departe.

### **Evaluarea informațiilor medicale**

Evident că valoarea deciziilor pe care le ia medicul în drumul său spre diagnostic va depinde de valoarea informațiilor cu care lucrează. De aceea, medicul va trebui să evalueze nu numai informațiile oferite de bolnav, care sunt de obi-

cei foarte subiective, ci și informațiile paraclinice, care – după cum am văzut – s-ar putea să nu fie întotdeauna foarte concludente. Va trebui să stabilească ce înțelege bolnavul prin durerile de cap pe care le acuză. Ce caracter au ele, cu ce alte semne se asociază. Va trebui să stabilească cum se armonizează informațiile paraclinice cu suspiciunile sale clinice – și așa mai departe.

Apoi, medicul va trebui să-și actualizeze cunoștințele sale despre cefalee sau despre celelalte simptome pe care le acuză bolnavul și să stabilească care sunt ultimele cercetări științifice în acest domeniu. Tocmai acest lucru caută să-l facă medicina bazată pe dovezi, care îi pune medicului la dispoziție o serie întregă de ghiduri, de protocoale și de bănci de date, care caută să îl ajute pe medic să înainteze prin labirintul extrem de complicat al patologiei umane. În acest sens, s-au elaborat numeroase scale de evaluare a informațiilor care facilitează foarte mult activitatea medicului practician, așa cum ar fi scala de evaluare a Centrului de Medicină Bazată pe Dovezi de la Oxford sau scala de evaluare a medicilor de familie din SUA (6).

Dar trebuie remarcat faptul că, deși există foarte multe scale de evaluare, în general ele sunt de acord că valoarea cea mai mare o au informațiile oferite de meta-analize și sintezele sistematizate ale unor trialuri randomizate și bine controlate, iar cea mai mică valoare o au opiniile experților. Adică piramida dovezilor începe de la studiile *in vitro* și se continuă cu studiile pe animale, cu opiniile și consensurile experților, cu rapoartele de caz, cu studiile de cazuri, cu studiile caz-martor, cu studiile de cohortă și culminează cu cercetările randomizate, cu meta-analizele și cu sintezele sistematizate. Este interesant de remarcat faptul că, în viziunea medicinei bazate pe dovezi, opiniile noastre și chiar opiniile experților au valoarea cea mai mică, ceea ce s-ar putea să nu fie foarte reconfortant, deoarece noi, care lucrăm, totuși, cu opiniile noastre și, în orice caz, pentru a lucra cu cele mai valide dovezi, trebuie să apelăm în cele din urmă la opiniile și la experiența noastră.

Dar, pentru a ne ușura activitatea, medicina bazată pe dovezi elaborează tot mai multe ghiduri de bună practică medicală, bazate pe cele mai bune dovezi ale științei contemporane. Ghidurile de bună practică sunt foarte utile, deoarece ele adună și sistematizează cele mai bune dovezi, ușurând drumul nostru de la simptomul acuzat de bolnav la diagnosticul medical și la stabilirea celui mai corect tratament posibil. Dată fiind marea complexitate și marea variabi-

litate a patologiei umane, ghidurile nu reprezintă niște ordine rigide, ci reprezintă doar niște recomandări, care ar trebui aplicate cu multă atenție, în funcție de particularitățile bolnavului respectiv. De aceea, aplicarea ghidurilor necesită mult talent și multă experiență din partea medicului practician. Adică, deși îl pot apăra, de multe ori, în fața unor evoluții nefavorabile, ghidurile nu anulează, totuși, responsabilitatea medicului, ceea ce demonstrează cât de complicată și de riscantă este practica medicală.

### **Neliniaritatea dintre tulburările moleculare și manifestările lor clinice**

După cum se știe, foarte multe boli cronice, precum ateroscleroza, osteoporoza, boala Alzheimer, diabetul zaharat, insuficiența renală și cancerul, pot evolua asimptomatic o foarte lungă perioadă de timp. Perioadă în care factorii patogeni – sau factorii de risc – afectează în mod tacit organele și aparatele organismului. La necropsiiile efectuate la pacienții care au decedat în urma unor accidente, s-a constatat că arterele unor tineri pot prezenta leziuni de ateroscleroză care să nu se manifeste clinic. De asemenea, s-a constatat că unii adulți pot avea depuneri de amiloid în țesutul cerebral sau leziuni de osteoporoză ori chiar pot prezenta mutații genetice, fără ca niciunele dintre acestea să se manifeste clinic. Spre exemplu, în genomul lui Crieg Venter, primul genom integral descifrat în anul 2007, s-a constatat că 11% dintre genele lui erau gene potențial patogene, deși el nu suferea de bolile respective. Același lucru s-a constatat și în genoame descifrate ulterior, ceea ce înseamnă că noi toți avem în genomul nostru niște gene patogene sau potențial patogene – așa cum este cazul genelor protooncogene (7).

Adică în organismul nostru pot exista tulburări organice, celulare și moleculare care să nu se manifeste clinic, ceea ce modifică în mod radical concepția noastră despre boală, care necesită existența unor factori patogeni, implicarea unor mecanisme patogenice, existența unor manifestări clinice, a unei evoluții și a unui tratament specific. În multe cazuri, simptomele care îl îndeamnă pe bolnav să se prezinte la medic sunt absente. De aceea noi am vorbit despre bolile omului aparent sănătos. În aceste cazuri, pentru a putea depista boala, în fazele ei cele mai incipiente, medicul practician trebuie să apeleze la depistarea și combaterea factorilor de risc și la depistarea tulburărilor moleculare cu ajutorul unor markeri specifici.

### **Tipurile de diagnostic**

După cum am văzut, există mai multe tipuri de diagnostic, care au valori foarte diferite. Așa, spre exemplu, diagnosticul clinic are o valoare mai mică decât diagnosticul etiopatogenic în stabilirea celui mai corect tratament. Dar probabil că primul diagnostic pe care îl poate stabili medicul practician, pe baza simptomelor pe care le acuză bolnavul, nu este diagnosticul clinic, ci diagnosticul de sindrom, care reprezintă gruparea simptomelor bolnavului într-o mulțime de simptome capabile să îl îndrume pe medic spre un anumit organ sau chiar spre anumită boală. Spre exemplu, dacă bolnavul acuză o tuse cu expectorație, iar la examenul fizic se mai constată prezența unor raluri ronflante sau sibilante, toate aceste simptome vor putea fi grupate într-un sindrom bronșitic. De asemenea, dacă bolnavul prezintă o matitate pulmonară, cu abolirea murmurului vezicular și prezența unor raluri crepitante, toate aceste semne vor putea fi grupate într-un sindrom de condensare pulmonară. Depistarea sindromului de condensare pulmonară ne va putea îndrepta atenția spre pneumonie, bronhopneumonie sau tumoră pulmonară. Alte simptome pot fi grupate în funcție de etiologia lor, așa cum se întâmplă în sindromul de malabsorbție, sindromul dispeptic sau sindromul de colon iritabil (8).

Deși nu reprezintă decât un diagnostic inițial, diagnosticul de sindrom ne poate ajuta să ajungem mai repede la diagnosticul clinic de boală. Spre exemplu, dacă bolnavul are un sindrom dispeptic, la care se adugă febră, frisoane și diaree, el poate să aibă o enterocolită acută. Iar dacă bolnavul are scaune moi, păstoase, decolorate, grase și fetide, întovărășite de o scădere în greutate, el poate să aibă o pancreatită acută.

Dar, deși diagnosticul clinic este absolut necesar pentru a putea solicita cele mai indicate investigații paraclinice, totuși, pentru a putea institui cel mai indicat tratament posibil, scopul nostru este de a descoperi cauza bolii, adică diagnosticul etiologic sau cel puțin patogen, al bolii. De aceea, diagnosticul clinic nu este suficient pentru a recomanda un tratament corect.

Pentru a putea stabili un diagnostic etiologic, medicul poate apela în continuare la examenul clinic al bolnavului. De exemplu, dacă s-a pus diagnosticul clinic de angină pectorală, medicul poate relua anamneza pentru a se interesa mai atent asupra modului de viață și de muncă al bolnavului, insistând asupra fumatului, asupra alimentației, asupra sedentarismului, asupra stresurilor psihice. De asemenea, în cazul unei

colici renale, medicul poate insista asupra mediului de viață și de muncă, dacă bolnavul lucrează într-un mediu umed, care ar putea facilita apariția unei pielonefrite, sau într-un mediu cu plumb, care ar putea determina o colică saturnină.

De cele mai multe ori însă, pentru a putea stabili un diagnostic etiologic trebuie să recurgem la niște investigații paraclinice. Spre exemplu, pentru diagnosticul etiologic al unei pielonefrite va trebui să recurgem la un examen de urină, la o urocultură și apoi la o antibiogramă, care ne va indica cel mai corect tratament antibiotic.

Dar pe lângă diagnosticul clinic, diagnosticul etiologic și diagnosticul patogen, mai există și ale tipuri de diagnostic, așa cum ar fi diagnosticul precoce, diagnosticul diferențial, diagnosticul persoanei, diagnosticul, complicațiilor și așa mai departe (5).

### Diagnosticul diferențial

Deoarece aproape niciunul dintre semnele și simptomele pe care le acuză de obicei bolnavii nu este specific unei singure boli, medicul practician trebuie să recurgă la un diagnostic diferențial încă de la primul contact cu bolnavul. Pentru că, încă de la primul contact cu bolnavul, medicul suspectează o anumită boală sau anumite boli, care vor trebui confirmate sau infirmate. Și toate încercările sale de clarificare a simptomelor pe care le acuză bolnavul urmăresc, de fapt, să diferențieze boala suspectată de celelalte boli posibile. Astfel, întreaga succesiune de procese informațional-decizionale nu urmărește, de fapt, decât diferențierea dintre diferite boli care apar în discuție. Așa, spre exemplu, atunci când descoperă o adenopatie, medicul va trebui să treacă în revistă toate bolile în care ar putea apărea o adenopatie, cum sunt o infecție cronică, o tuberculoză ganglionară, mononucleoza infecțioasă, boala Hodgkin, leucemia limfocitară și așa mai departe. Evident că, pentru a putea face deosebirea dintre aceste boli, va trebui să analizeze particularitățile adenopatiei respective. Spre exemplu, dacă este vorba de o adenopatie axilară, se va gândi la un cancer de sân; dacă este vorba de o adenopatie laterocervicală, se va gândi la o boală Hodgkin, iar dacă este vorba de o adenopatie supraclaviculară, se va gândi, după cum se știe, la un cancer gastric. Apoi, va trebui să vadă cu ce alte semne și simptome se asociază adenopatia respectivă. De exemplu, dacă adenopatia este însoțită de febră, s-ar putea să fie vorba de o boală infecțioasă (9).

Dar, de cele mai multe ori, pentru a putea face diferențierea dintre diferitele boli posibile, care nu au niciun semn specific, medicul va trebui să recurgă la o serie întreagă de investigații paraclinice. Spre exemplu, pentru a putea diferenția un ulcer gastric de un cancer gastric, va trebui să recurgem, în cele din urmă, la o endoscopie gastrică, cu ajutorul căreia se va putea face și biopsia, care va stabili precis diagnosticul de ulcer sau de cancer.

### Comorbiditatea

De multe ori, se întâmplă ca bolnavii care se prezintă la medic să aibă mai multe boli, iar semnele și simptomele pe care le acuză bolnavul să nu fie expresia unei singure boli. Cercetările de epidemiologie au arătat că peste 50% din populația adultă suferă de cel puțin o boală cronică, iar 30% dintre adulți suferă de mai multe boli cronice. De exemplu, 90% dintre bolnavii de diabet zaharat suferă de mai multe boli. 56% dintre bolnavii cu diabet zaharat au și hipertensiune arterială și dislipemie. De asemenea, 29% dintre bolnavii cu hipertensiune arterială au și diabet zaharat, 26% dintre ei au și cardiopatie ischemică, iar 9% au și o boală cronică de rinichi.

Comorbiditatea are o importanță foarte mare nu numai în bolile cronice, ci și în bolile acute. Spre exemplu, bolnavii care suferă o fractură de col femural au de obicei și alte boli cronice, care le agravează situația. Iar acest lucru se întâmplă din cauza sau datorită faptului că organismul uman este un sistem integrat în care toate aparatele și organele sunt indisolubil legate între ele. În funcție de modul în care se influențează diferitele organe între ele, comorbiditățile vor putea lua forme diferite. Unele boli concomitente pot fi rezultatul complicațiilor unor boli de bază, precum hipertensiunea arterială, diabetul zaharat sau osteoporoza. În acest caz, bolile de bază vor produce afectarea directă a altor organe, așa cum se întâmplă în cazul diabetului zaharat, care afectează microcirculația și macrocirculația diferitelor organe, inclusiv a terminațiilor nervoase care inervează organele respective, determinând o neuropatie diabetică în organele respective. Un lucru similar se întâmplă și în cazul hipertensiunii arteriale, care poate duce la apariția cardiopatiei ischemice, a unui accident vascular cerebral sau a unei insuficiențe renale cronice. Iar sindromul metabolic poate duce la apariția unui diabet zaharat, a unei cardiopatii ischemice, a unei dislipidemii – și așa mai departe.

Alte boli concomitente pot fi rezultatul încercării unor aparate sau organe de a compensa tulburările bolii de bază, așa cum se întâmplă în cazul rinichilor, care încearcă să elimine prin urină surplusul de glucoză care apare în cazul diabetului zaharat. În sfârșit, s-ar putea ca unele boli concomitente să nu aibă o legătură prea mare cu boala de bază, așa cum se întâmplă în cazul unui bolnav de hipertensiune arterială care face o fractură de col femural (10).

Comorbiditatea are o importanță atât de mare asupra evoluției bolnavului încât s-a stabilit un index de comorbiditate, indexul lui Charlson, cu ajutorul căruia se poate stabili gradul în care bolile asociate pot influența evoluția nefavorabilă a bolnavului.

### Personalizarea diagnosticului

Deoarece recomandările pe care le face medicina bazată pe dovezi au fost obținute prin intermediul unor studii statistice, care au eliminat prin definiție particularitățile bolnavilor respectivi și au reținut mai ales aspectele comune ale lotului studiat (11), medicul practician trebuie să încerce să adapteze recomandările respective la particularitățile fiecărui bolnav în parte. Este evident că fiecare bolnav are particularitățile sale, care depind de vîrstă, de sex, de bolile asociate, de stadiile lor, de complicațiile bolilor respective, de stilul de viață, de factorii de risc, dar mai ales de zestrea genetică pe care a primit-o bolnavul respectiv. De aceea, unii autori vorbesc chiar despre un destin genetic, ceea ce este adevărat în bolile monogenice, cum sunt hemofilia, mucoviscidoza sau boala Huntington, în care moștenirea unei gene mutante produce cu necesitate apariția bolii respective (12). Dar destinul genetic nu mai este adevărat în bolile poligenice, precum hipertensiunea arterială, cardiopatia ischemică, obezitatea, diabetul zaharat, poliartrita reumatoidă, boala Alzheimer și cancerul, în care intervin foarte multe gene și foarte mulți factori de risc – care uneori produc, iar alteori nu produc boala respectivă. În acest caz, se pune un accent deosebit pe mecanismele epigenetice, care reprezintă un fel de interfață între genom și mediu și care reglează funcționarea genelor în funcție de nevoi (13). În orice caz, după dezvoltarea medicinei bazate pe dovezi, medicina contemporană pune un accent foarte mare pe personalizarea diagnosticului și a tratamentului, care depinde în mare parte de structura genetică a bolnavului respectiv și de modul în care mecanismele epigenetice reglează genele respective (3).

Deocamdată, personalizarea apelează în special la farmacogenetică, care se ocupă mai ales de modul în care genele noastre interacționează cu diferitele medicamente, medicul urmând să aleagă medicamentul respectiv în funcție de modul în care el este tolerat și metabolizat de bolnav. Dar genele intervin nu numai asupra medicamentelor, ci și asupra factorilor de risc și a factorilor patogeni care acționează asupra organismului. Adică genele noastre au un rol deosebit în apariția și în evoluția bolii, fapt demonstrat de patologia foarte asemănătoare a gemenilor monoziți. După cum se știe, noi ne naștem cu o anumită structură genetică, care reacționează la toate modificările din mediu. Așa, spre exemplu, în momentul în care asupra noastră acționează un factor stresant, genele noastre vor sintetiza catecolaminele și cortizolul necesar pentru a face față stresului respectiv. De asemenea, în momentul în care noi ingerăm un anumit aliment, genele noastre vor sintetiza hormoni precum insulina și enzime precum lactaza, necesare metabolizării lui. Iar sănătatea noastră va depinde de modul în care genele vor reacționa la un mediu foarte variabil și de multe ori chiar foarte ostil. Iar modul în care organismul nostru va reacționa la diferiții factori patogeni și factori de risc va depinde nu numai de genele pe care le-am moștenit, ci și de mecanismele epigenetice care reglează activitatea genelor respective, așa încât particularitățile noastre depind nu numai de structura genetică, ci și de jocul pe care factorii epigenetici îl duc cu mediul înconjurător (14). De aceea, nu este obligatoriu ca doi frați monoziți, care au aceeași structură genetică, să facă aceeași boală. Și nici ca un individ care are în genomul său o genă oncogenă să facă boala canceroasă, deoarece mecanismele epigenetice pot inhiba sau stimula genele respective. Pe de altă parte, genele protooncogene pot suferi foarte multe mutații. Se știe, spre exemplu, că gena BRCA1, care este implicată în apariția cancerului de sân, poate suferi câteva sute de mutații posibile. De aceea, structura moleculară a cancerului de sân va fi foarte diferită de la o bolnavă la alta și va răspunde în mod diferit la tratament în funcție de mutațiile genetice pe care le are fiecare bolnavă. În plus, noi avem în genomul nostru nu numai niște gene protooncogene, ci și niște gene protectoare, care repară mutațiile genetice care ar putea produce cancerul. De fapt, genele BRCA1 și BRCA2, implicate în cancerul de sân, sunt niște gene supresoare, care repară mutațiile unor gene oncogene. Iar atunci când ele nu mai pot

să repare mutațiile respective, va apărea cancerul. Așadar, apariția cancerului este rezultatul unui echilibru dintre genele oncogene și genele supresoare.

Același lucru se întâmplă și în alte boli, precum în hipertensiunea arterială, în care mecanismele epigenetice stimulează factorii care cresc tensiunea și inhibă factorii care scad tensiunea arterială, sau în bolile autoimune, în care sunt stimulate genele care sintetizează autoan-

ticorpi. De aceea, personalizarea mecanismelor epigenetice reprezintă una dintre speranțele de îmbunătățire a rezultatelor noastre. Dar, până atunci, va trebui să descifrăm codul epigenetic, despre care Francis Collins (15), conducătorul unei dintre cele două echipe care au descifrat genomul uman, spunea că reprezintă limbajul lui Dumnezeu, și epigenomul trebuie să aibă un cod, care reprezintă voința lui Dumnezeu.



## BIBLIOGRAFIE

- Green LA, Fryer GE, Yawn BP, Lanier D. The ecology of medical care. *N Engl J Med*. 2001 Jun 28;344(26):2021-5.
- Restian A. Diagnosticul medical, Editura Dacia, Cluj Napoca, 1989.
- Restian A. De la medicina bazată pe dovezi la medicina personalizată. Conferința de Medicina Familiei, București, 2014.
- Bernard J. La decision medicale. *Cahiers Medicaux*, 10, 1977, 529-533.
- Restian A. Bazele medicinei de familie, Editura Medicală, 2014.
- Ebell MH, Sivvek J, Weiss BD. Strength to recommendation taxonomy, a patient centred approach to grading evidence in the medical literature. *American Family Physician*, 69, 2004, 548- 560
- Venter C. O viață descifrată. Editura Curtea Veche, 2013.
- Boloșiu H. Semiologie medicală. Editura Medex, Cluj Napoca, 1994.
- Heggin R. Diagnosticul diferențial al bolilor interne. Editura Medicală, 1973.
- Restian A. Importanța comorbidității în medicina de familie. *Medic.Ro*, 106, 2015, 12-22.
- Vodă V. Gândirea statistică, Editura Albatros 1977.
- Dawkins R. Gena egoistă. Editura Publica, 2012.
- Restian A. Epigenetica. *Practica Medicală*, 4, 2010, 237-245.
- Restian A. Destinul nostru epigenetic. *Practica Medicală*, 1, 2016, 5-14.
- Collins F. Limbajul lui Dumnezeu. Editura Curtea Veche, 2009.